

PATENTE DE INVENCIÓN

Case 5303/1-3

300569



## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

"Procedimiento para la obtención de amidas del ácido antranílico".

*Solicitante:*

CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

5. El objeto de la invención es la obtención de amidas del ácido 5-(dialquilosulfamilo)-antranílico con grupo amínico insustituído o acilado. Sustituyentes del grupo carbamílico son especialmente restos de hidrocarburo alifático bajo,

- 2 -  
300569



mono o bivalentes, que pueden estar interrumpidos por átomos hetéricos, tales como átomos de oxígeno, nitrógeno o de azufre y/o sustituidos por grupos funcionales, tales como grupos de hidroxilo o amino.

5. Como restos de hidrocarburo monovalente de esta clase sean mencionado como ejemplo: alquilo bajo, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo recto o ramificado, ligado en cualquier posición, pentilo, hexilo o heptilo, alqueno bajo, tal como allilo o metallilo. Restos correspondientes, interrumpidos por los mencionados átomos hetéricos, son por ejemplo, alcoxi-alquilo bajo, alquilomercaptoalquilo o mono- o dialquiloaminoalquilo, tal como 2-metoxi-etilo, 2-etoxi-etilo, 3-metoxi-propilo,
10. 2-metilo-mercaptoetilo, ó dimetilo-, metilo-etilo- ó dietiloamino-etilo o -propilo; restos sustituidos por grupos funcionales son por ejemplo: hidroxilo- ó aminoalquilo bajo, tal como 2-hidroxilo- ó -amino-etilo ó -propilo. Por restos alifáticos bivalentes
20. de la clase mencionada están por ejemplo: alqueno bajo, tal como butileno-(1,4), pentileno-(1,5), hexileno-(1,5), hexileno-(1,6) ó heptileno-(2,6), ó oxa-, aza- ó tia-alqueno, tal como 3-oxa-, 3-aza- ó 3-tiapentileno-(1,5) ó -hexileno-(1,6), 3-
25. metilo-, 3-etilo- ó 3-propilo-3-aza-pentileno-(1,5) ó -hexileno-(1,6) ó 4-metilo-4-aza-heptileno-(2,6), ó restos de esta clase sustituidos por grupos funcionales, tal como 3-( $\beta$ -hidroxietilo)-3-aza-pentileno(1,5).
30. El grupo dialquilosulfamílico en la posición



- 5 contiene por ejemplos los grupos de alquilo bajo arriba mencionados. El grupo amínico en la posición 2 puede estar sustituido también por un resto acílico. Como restos acílicos sean mencionados
5. especialmente los restos de ácidos carbónicos alifáticos, aralifáticos o aromáticos, por ejemplo, restos de carbalcoxi, tal como restos de metoxi ó etoxicarbonilo, restos de ácido graso, tal como
10. restos de alcanoillo bajo, por ejemplo, restos de acetileno, propionilo, butirilo, pivalilo, valerolilo, caproilo, oenantoilo, lauroilo ó restos de fenilo-alcanoillo bajo, tal como restos de fenilacetilo restos de benzoilo, que en los anillos aromáticos pueden estar sustituidos por ejemplo por
- 15 grupos de alquilo bajo, por ejemplo, los mencionados, grupos de alcoxi bajo, tal como grupos de metoxi, etoxi, butoxi o pentiloxi, átomos de halógeno, tal como de fluoro, cloro o bromo, ó grupos de trifluorometilo.
20. Los nuevos compuestos pueden estar sustituidos en la posición 3, 4 y/o 6. Como sustituyentes para estas posiciones entran en consideración especialmente átomos de halógeno, tal como de fluoro o cloro, grupos de trifluorometilo, grupos de alquilo
25. bajo, por ejemplo, los mencionados, ó grupos de alcoxi bajo, tal como los grupos de metoxi, etoxi, propoxi o butoxi.

Los nuevos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente antiinflamatorias y antialérgicas. Así inhiben por ejemplo

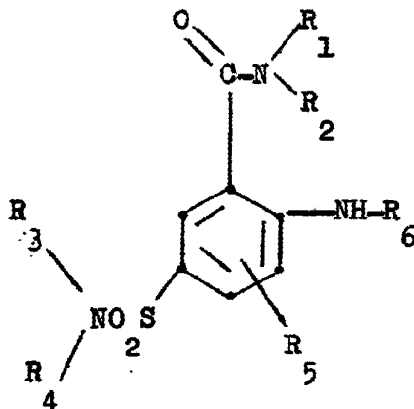
30.



en la rata, conejillos de Indias y conejos, los procesos inflamatorios y las reacciones alérgicas. Por lo tanto se pueden emplear como antiflogísticos y antialérgicos. Además poseen por ejemplo,

5. en el ensayo animal en la rata, un efecto reductor de la presión sanguínea y se pueden emplear como hipotensivos. También son valiosos productos intermedios para la obtención de otros materiales, especialmente de aplicación farmacológica.

10. Especialmente ventajosos son los compuestos de fórmula

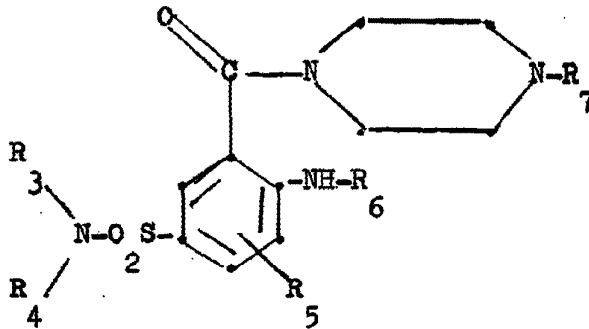


15. donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, representan alquilo bajo o juntos alquileno bajo, monooxa-, aza- ó -tiaalquileno bajo, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> restos de alquilo bajo, R<sub>5</sub> especialmente hidrógeno, pero también alquilo bajo, cloro- ó trifluorometilo, y R<sub>6</sub> hidrógeno o el resto acílico de un ácido carbónico alifático, aralifático o aromático con máximo 10 átomos de carbono.

300660



Especialmente de destacar por su efecto antiinflamatorio son los compuestos de fórmula

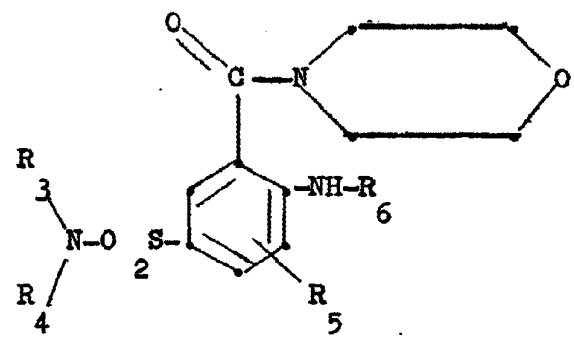


- donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> significan restos de alquilo bajo, R<sup>5</sup> un resto de alquilo bajo, un átomo de cloro, un grupo trifluorometílico o especialmente un átomo de hidrógeno, un resto de alcancilo bajo o un resto benzofílico, en caso dado sustituido por restos de alquilo bajo, átomos de halógeno, grupos de trifluorometilo y/o grupos de alcoxi bajo y R<sup>6</sup> un átomo de hidrógeno, un resto de alquilo bajo o un resto de hidroxialquilo bajo, y especialmente el (N<sup>1</sup>-metilo-piperazuro) del ácido 5-(dimetilosulfamilo)-antranfílico y el [N<sup>1</sup>-(β - hidroxietilo)-piperazurō] del ácido 5-(dimetilosulfamilo)-antranfílico.
- 5.
- 10.
- 15.



300569

Especialmente valiosos, debido a su efecto reductor de la presión sanguínea son los compuestos de fórmula



5. donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> significan restos de alquilo bajo, R<sup>5</sup> un resto de alquilo bajo, un átomo de cloro, un grupo trifluorometílico o especialmente un átomo de hidrógeno y R<sup>6</sup> un átomo de hidrógeno, un resto de alcanofilo bajo o un resto benzóilico, en caso dado sustituido por restos de alquilo bajo, átomos de halógeno, grupos trifluorometílicos y/o grupos de alcoxi, y especialmente el morfuro del ácido 5-(dimetilosulfamil)-antranílico. Los nuevos compuestos se obtienen según métodos en si conocidos. Así se puede por ejemplo hacer reaccionar un ácido 15. 5-(dialquilosulfamil)-antranílico, con grupo amínico libre o acilado, o un derivado funcional reaccionable del mismo, con una amina secundaria, que contenga solo restos alifáticos, o en un amida del

300589



ácido 2-X-5-(dialquilosulfamil)-benzoico bisustituido N,N-alifáticamente, donde X significa un resto que permite la formación de un grupo amínico sin sustituir o acilado, se forma el grupo amínico mencionado y, si se desea, se acilan los compuestos 2-amínicos obtenidos o se hidrolizan los compuestos 2-acilamínicos obtenidos.

5. Derivados funcionales reaccionables de los ácidos 5-(dialquilosulfamil)-antranílico o sus derivados acílicos son por ejemplo sus halogenuros, tal como el cloruro o bromuro, los anhídridos, tales como los anhídridos puros o mixtos, por ejemplo, los anhídridos mixtos con ésteres monoalquílicos del ácido carbónico, tal como el éster monoetílico o
10. -isobutílico del ácido carbónico, o los anhídridos internos, tal como por ejemplo, los anhídridos internos de los ácidos N-acilo-5-(dialquilosulfamil)-antranílicos, es decir, los correspondientes 6-(dialquilosulfamil)-4-H-3,1-benzoxacín-4-ones, tal como
15. por ejemplo los anhídridos internos de los ácidos N-acetilo-5-(dialquilosulfamil)-antranílicos o anhídridos del ácido 5-(dialquilosulfamil)-isatoicos, o los anhídridos internos de los ácidos N-( $\alpha$ -hidroxialquilo)-5-(dialquilosulfamil)-antranílicos, tal
20. como por ejemplo de los ácidos N-hidroximetilo-5-(dialquilosulfamil)-antranílicos, o ésteres, por ejemplo, el éster alquílico o aralquílico, tal como el éster metílico, etílico o bencílico o los ésteres activados, tal como el éster cianometílico, las amidas
25. o azuros.
- 30.

300509



- La reacción de los compuestos mencionados con la amina secundaria se efectúa en forma conocida, preferentemente en presencia de un disolvente o diluyente, en presencia o ausencia de aceleradores
5. de la reacción, a temperatura ambiente o preferentemente a temperatura más elevada, en caso necesario en recipiente cerrado bajo presión y/o bajo un gas inerte, por ejemplo nitrógeno. En caso dado se emplean medios de condensación, por ejemplo
10. al emplear el ácido libre, carbodiimidas, tales como carbodiimidas dicitcloalquílicas. Si se parte de anhídridos internos de los ácidos N-( $\alpha$ -hidroxialquilo)-5-(dimetilsulfamil)-antranfílicos, entonces se disocia el grupo hidroxialquílico durante
15. la reacción. Si se parte de anhídridos internos de los ácidos N-acilo-5-(dialquilosulfamil)-antranfílicos se puede, si se desea, seleccionar las condiciones de reacción de manera que el resto acílico se disocie simultáneamente.
20. Un resto X que permite la formación de un grupo amínico es, por ejemplo, un resto que por reacción con amoníaco o una amida acílica del grupo amínico o acilamínico, por ejemplo un átomo de halógeno, tal como cloro, bromo o yodo, o un sustituyente
25. que dé por reducción el grupo amínico, tal como el grupo nitro o azo. La formación del grupo 2-amínico de tales restos se efectúa según métodos conocidos. La reducción se puede efectuar por ejemplo mediante hidrógeno nascente (por ejemplo, con hierro y ácido clorhídrico o con amalgama de aluminio) o con hidró-
- 30.



geno catalíticamente activado, tal como hidrógeno en presencia de catalizadores de platino, níquel o palladio.

5. En los compuestos obtenidos se pueden, según métodos conocidos, introducir ulteriores sustituyentes o transformar o disociar los ya existentes. Así se pueden acilar los compuestos 2-aminicos obtenidos, por ejemplo mediante reacción con derivados funcionales de ácidos carbónicos, tales como anhídridos o halogenuros, o hidrolizar los compuestos 2-acilamínicos, especialmente por reacción con medios alcalinos.

10. Las reacciones mencionadas se efectúan en la forma usual bajo presencia o ausencia de disolvente o diluyentes, medios de condensación ácidos o básicos y/o catalizadores, a temperatura más baja, normal o aumentada, en caso dado en recipiente cerrado bajo presión aumentada y/o bajo una atmósfera de gas inerte.

20. Según las condiciones de procedimiento y los materiales de partida se obtienen los materiales finales en forma libre o en la forma, asimismo incluida en la presente invención, de sus sales. Así se pueden obtener por ejemplo sales básicas, neutras, ácidas o mixtas, en caso dado también los hemi-, mono-, sesqui- o polihidratos de los mismos.
25. Las sales de los materiales finales se pueden transformar en forma en sí conocida, por ejemplo con alcalis o intercambiadores de iones, en las bases libres. De estas últimas se pueden obtener sales me-
- 30.



- diante reacción con ácidos orgánicos o inorgánicos, especialmente de aquellos que son adecuados para la obtención de sales de aplicación terapéutica. Como tales ácidos, sean mencionados por ejemplo, los
5. ácidos halogenohidrogénicos, los ácidos sulfúricos, los ácidos fosfóricos, el ácido nítrico, el ácido perclórico; los ácidos carbónicos o sulfónico alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heterocíclicos, tales como el ácido fórmico, acético,
  10. propiónico, succínico, glicólico, láctico, málico, tártrico, cítrico, ascorbínico, maleínico, hidroximaleínico o pirogálico; el ácido fenilacético, benzoico, p-amino-benzoico, antranílico p-hidroxibenzoico, salicílico, p-aminosalicílico o embónico, el
  15. ácido metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, etilenosulfónico; el ácido halogenobenzosulfónico, toluenosulfónico, naftalinsulfónico o sulfanílico; la metionina, triptofano, lisina o arginina.
20. Estas y otras sales de los nuevos compuestos, tal como por ejemplo los picratos, pueden servir también para la limpieza de las bases obtenidas transformando las bases en sales, separando éstas y liberando de las sales nuevamente las bases.
25. Debido a la estrecha relación entre las bases en su forma libre y en forma de sus sales, en lo anterior y a continuación se entenderá bajo base libre, en forma correspondiente, asimismo las sales en cuestión.
30. La invención se refiere también a aquellas



5. formas de ejecución del procedimiento en las cuales se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa como producto intermedio y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa o en las cuales un material de partida se forma bajo las condiciones de reacción o se emplea en forma de su sal.

10. Para las reacciones según la presente invención se emplean preferentemente aquellos materiales de partida que dan los compuestos preferentes arriba mencionados.

Los materiales de partida son conocidos o si son nuevos se obtienen según métodos conocidos.

15. Los nuevos compuestos se pueden emplear como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que los contengan a ellos o a sus sales en mezcla con un material vehículo sólido o líquido, orgánico o inorgánico, farmacéutico, adecuado para la aplicación enteral, parental o topical. Para la formación de los mismos entran en consideración aquellos materiales que no reaccionan con los nuevos compuestos, tal como por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, glicoles polialquilénicos, vaselina, colestestina u otros vehículos medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar por ejemplo como tabletas, grageas, ungüentos, cremas o en forma líquida como soluciones, suspensiones

20.

25.

30.

300509



o emulsiones. En cada caso estarán esterizadas y/o contendrán materiales auxiliares, tales como medios de conservación, estabilización, reticulación o emulsión, sales para variar la presión osmótica o topes. Asimismo pueden contener otros materiales terapéuticamente valiosos. Los preparados, que también se han de emplear en la medicina veterinaria, se obtienen según métodos usuales.

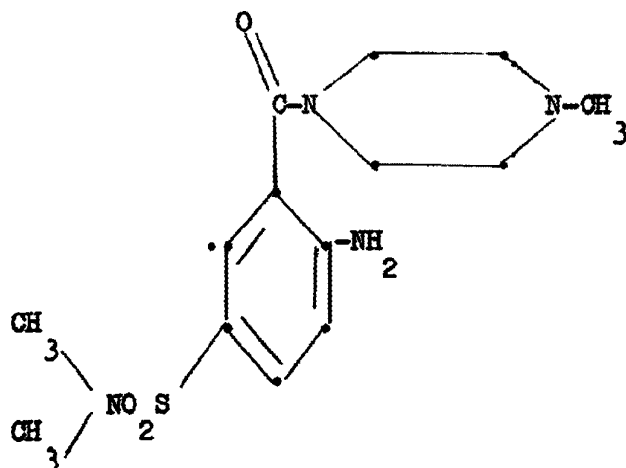
Los ejemplos siguientes explican la invención sin por ello limitarla. Las temperaturas se indican en grados Celcio.

E j e m p l o - 1.

Una solución de 57,3 g de (N'-metilopiperazuro) del ácido 5-(dimetilosulfamilo)-2-nitro-benzoico en 2500 ml de etanol se agita en presencia de 20 g de catalizador de niquel (niquel Rupe) tanto en una atmósfera de hidrógeno, hasta que se haya consumido la cantidad teórica de hidrógeno. Se filtra del catalizador, el filtrado se evapora a un volumen de 150 ml y éste se mezcla con éter de petróleo. Se precipita así el (N'-metilopiperazuro) del ácido 5-(dimetilosulfamil)-antránílico de fórmula



300569



en forma de cristales blancos del P.F. 151-152°. Reaccionando éste con ácido clorhídrico alcohólico se obtiene el monohidrocloruro del P.F. 280-282°.

5. El material de partida se puede obtener como sigue:

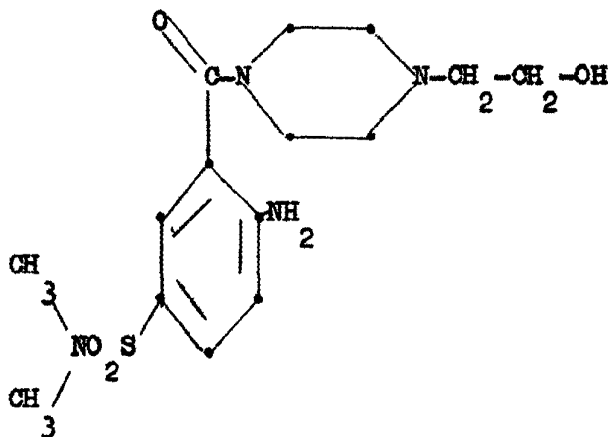
10. A una solución enfriada a 10° de 80 g de N-metil-piperacina en 800 ml de dioxano absoluto se agregan tota a gota, agitando, una solución de 109 g de cloruro del ácido 5-(dimetilosulfamil)-2-nitro-benzoico en 300 ml de dioxano absoluto. La mezcla de reacción se agita durante 5 horas a temperatura ambiente, se mezcla entonces con agua y solución de sosa saturada y se extrae con cloroformo.
15. La fase orgánica lavada con agua se seca con sulfato de magnesio y se evapora en vacío. El residuo sólido se recrystaliza en etano-éter de petróleo y se obtiene el (N'-metilo-piperazuro) del ácido 5-(dimetilosulfamil)-2-nitrobenzoico del P.F.
20. 170-172°.

300569



Ejemplo - 2.

- Una solución de 10 g de  $\text{N}'-(\beta\text{-hidroxietilo})\text{-piperazuro}$  del ácido 5-(dimetilosulfamil)-2-nitro-benzoico en 100 ml de etanol se hidrata
5. en presencia de 1 g de catalizador de níquel (níquel Rupe). Después de consumida la cantidad teórica del hidrógeno se filtra la solución del catalizador y el filtrado se evapora en vacío. Después de recristalizar el residuo en etanol-éter de petróleo se
10. obtiene el  $\text{N}'-(\beta\text{-hidroxietilo})\text{-piperazuro}$  del ácido 5-(dimetilosulfamil)-antranílico de fórmula



en cristales incoloros del P.F. 98-100°. El monohidrocloruro funde a 245-247°.

15. El material de partida se puede obtener como sigue:

A una solución enfriada a 0° de 9 g de  $\text{N}'-(\beta\text{-hidroetilo})\text{-piperacina}$  en 100 ml de tolueno



300569

se agregan gota a gota y agitando una solución de 10 g de cloruro del ácido 5-(dimetilosulfamil)-2-nitro-benzoico en 50 ml de tolueno. Después de haber agitado durante 3 horas a temperatura ambiente se

5. filtra la sustancia precipitada, se agita con solución de sosa diluida y se filtra nuevamente. Después de secar se cristaliza ésta en etanol y se obtiene el  $\text{N}^1$ -( $\beta$ -hidroxietilo)-piperazuro del ácido 5-(dimetilo-sulfamil)-2-nitro-benzoico del P.F. 138-139°.

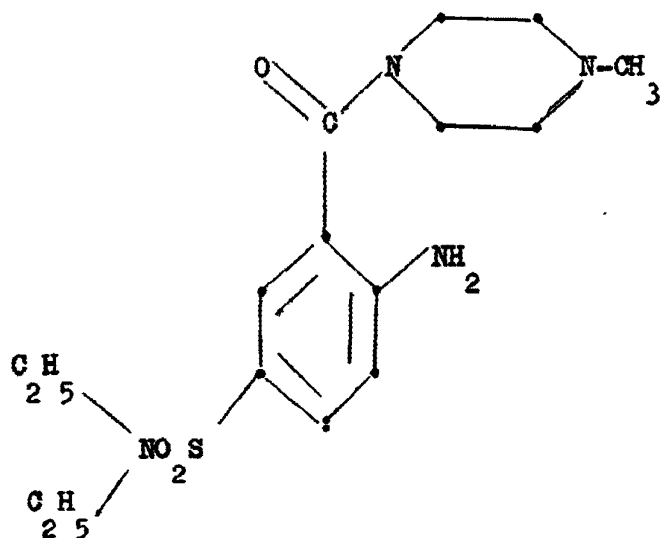
E j e m p l o - 3.

14,7 g de (N<sup>1</sup>-metilo-piperazuro) del ácido 5-(diethylsulfamil)-2-nitro-benzoico se disuelven en 500 ml de etanol y en presencia de 1 g de carbón palladio se hidrata hasta terminar la recepción de hidrógeno. Se filtra entonces del catalizador, se evapora en vacío y el residuo se cristaliza en etanol-éter de petróleo. El (N<sup>1</sup>-metilopiperazuro) del ácido 5-(diethyl-sulfamil)-antranílico así obtenido, de

20. fórmula



3-3562



funde a 144-145°. El hidrocioruro funde a 265°. El (N'-metilo-piperazuro) del ácido 5-(dietilo-sulfamil)-2-nitro-benzoico empleado como material de partida se puede obtener como sigue:

5. 74 g de ácido 5-(clorosulfonil)-2-nitro-benzoico se introducen en porciones y agitando en una solución de 280 ml de amina dietílica en 700 ml de agua. Se agita finalmente aún durante 4 horas, se agrega entonces carbón activo, se filtra, se acidifica, enfriando con hielo, con ácido clorhídrico concentrado. La sustancia separada se recristaliza después de secar en éster acético o benzol y funde a 141-142°. 35 g del ácido 5-(dietilo-sulfamil)-2-nitro-benzoico así obtenido se transforman hirviendo durante 3 horas con 300 ml de cloruro tioni-
- 10.
- 15.



300569

- lico, evaporación y recristalización en benzol-éter de petróleo, en el cloruro 5-(dietilo-sulfamil)-2-nitro-benzóico del P.F. 69 - 70°. Una solución de 15 g de este cloruro de ácido en 30 ml de dioxano absoluto, se introducen agitando en una solución enfriada a 10° de 8 g de N-metilo-piperacina en 100 ml de dioxano absoluto. Se agita aún durante 3 horas a temperatura ambiente, se mezcla entonces con agua y solución de sosa, se extrae con cloroformo, se lava
5. la solución clorofórmica con agua y después de secar sobre sulfato de magnesio se evapora en vacío. El residuo se recristaliza en etanol-éter de petróleo. Se obtiene así el (N'-metilo-piperazuro) del ácido 5-(dietilosulfamil)-2-nitro-benzoico del P.F.
10. 95-96°.
- 15.

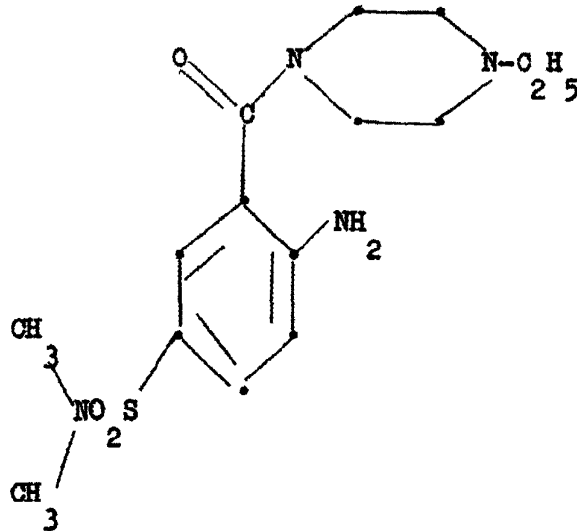
E j e m p l o - 4

- Una solución de 8 g de (N'-etilo-piperazuro) del ácido 5-(dimetilsulfamil)-2-nitro-benzoico en 200 ml de etanol se hidrata en presencia de 1 g de carbón palladio (10%) con hidrógeno. Terminada la recepción de hidrógeno se filtra del catalizador, la solución se evapora en vacío y el residuo se cristaliza en etanol-éter de petróleo, obteniéndose el (N'-etilo-piperazuro) del ácido 5-(dimetilosulfamil)-antranílico de fórmula
- 20.
- 25.

30056



1906



como cristales blancos del P.F. 150-151°. El hidrocloreuro funde a 266-267°. El (N'-etilo-piperazuro) del ácido 5-(dimetilsulfamil)-2-nitro-benzoico descrito en este ejemplo como material de partida del P.F. 150-151 se puede obtener por reacción de cloruro 5-(dimetilosulfamil)-2-nitro-benzóico con N-etilo-piperacina en dioxano absoluto, en presencia de amina trietilica.

Ejemplo - 5.

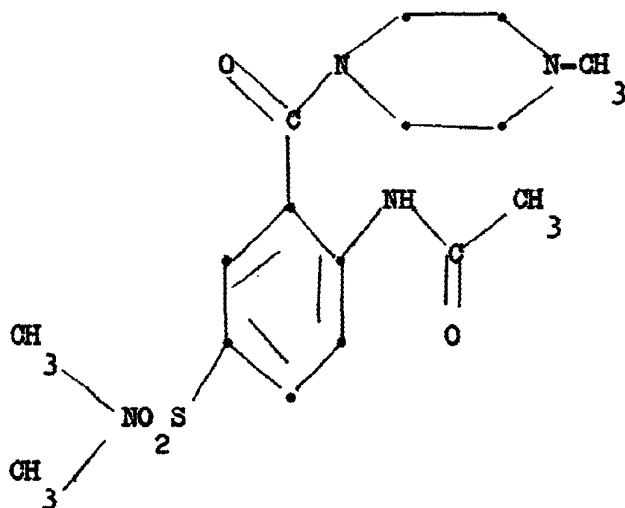
10. Una solución de 10 g de (N'-metilo-piperazuro) del ácido 5-(dimetilosulfamil)-antranílico y 3 ml de piridina absoluta en 100 ml de dioxano absoluto, se enfría a 15° y gota a gota se mezcla con una solución de 2,65 g de cloruro acetílico en 50 ml de dioxano absoluto. Se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y durante una hora a 50°. Entonces se evapora la suspensión de reacción en



300569

vacio. El residuo se disuelve en agua, se neutraliza con bicarbonato sódico y se extrae con cloroformo. El residuo cloroformico dá, después de la recristalización en etanol-éster de petróleo, el (N'-metilopiperazuro) del ácido 5-(dimetilosulfamilo)-2-acetilamino-benzoico de fórmula

5.



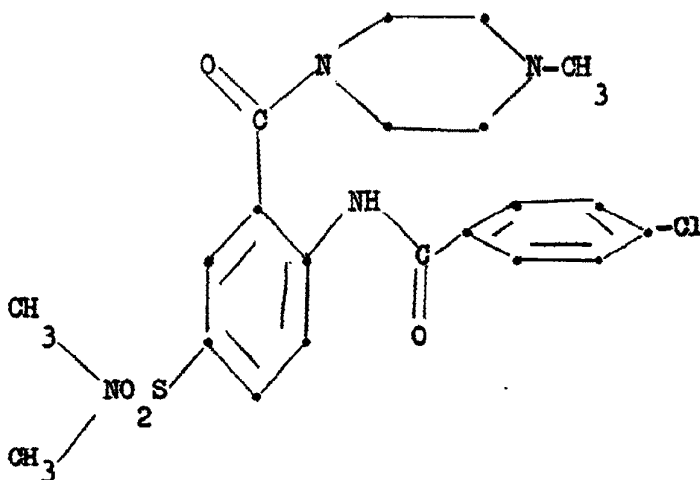
como cristales blancos del P.F. 191-193°.

E j e m p l o - 6 .

10. Una solución de 10 g de (N'-metilopiperazuro) del ácido 5-(dimetilosulfamil)-antranílico y 3 ml de piridina absoluta en 100 ml de dioxano absoluto se enfría a 15° y gota a gota se mezcla con una solución de 6 g de cloruro p-clorobenzoílico en 50 ml de dioxano absoluto. Se agita durante una hora
15. a temperatura ambiente y durante una hora a 50°.



Después de enfriar se filtra y la sustancia sólida se extrae con cloroformo en presencia de sosa cáustica 2-n. Después de secar la solución clorofórmica sobre sulfato de magnesio y evaporar el disolvente, se recristaliza el residuo en etanol-cloruro metilénico. Se obtiene así el (N'-metilo-piperazuro) del ácido 5-(dimetilosulfamilo)-2-(p-cloro-benzoilamino)-benzoico de fórmula



como cristales blancos del P.F. 235-237°.

10.

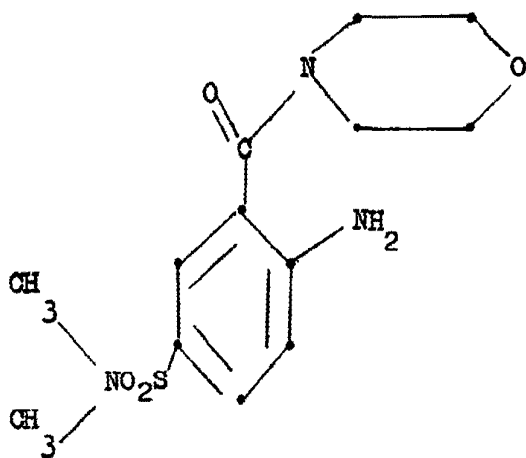
Ejemplo - 7.

Una solución de 7,19 g de morfuro del ácido 5-(dimetilsulfamilo)-2-nitrobenzoico en 300 ml de etanol se hidrata en presencia de 0,5 g de carbón palladio (10%) hasta terminar la recepción de hidrógeno. Se filtra del catalizador, se evapora

15.



en vacío y el residuo se cristaliza en etanol-éter de petróleo. Se obtiene así el morfómero del ácido 5-(dimetilsulfamilo)-antranílico de fórmula



como cristales blancos del P.F. 163-165°.

5. El morfómero del ácido 5-(dimetilsulfamilo)-2-nitro-benzoico del P.F. 204-205° empleado como material de partida se puede obtener por reacción de cloruro 5-(dimetilsulfamilo)-2-nitro-benzoico con morfolina en dioxano absoluto.

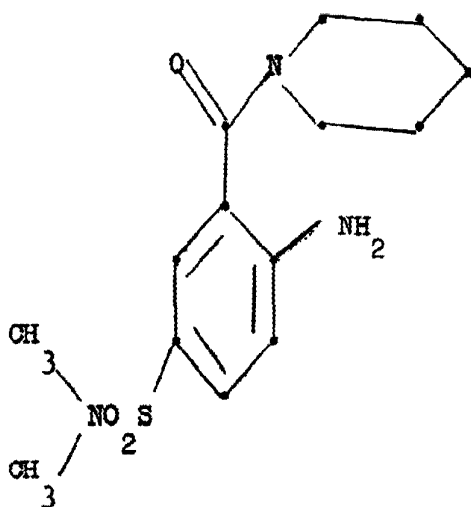
10. Ejemplo - 8.

- 10,5 g de piperiduro del ácido 5-(dimetilsulfamilo)-2-nitro-benzoico se disuelven en 100 ml de formamida dimetilica y en presencia de 0,5 g de carbon palladio (10%) se hidrata con hidrógeno. Terminada la recepción de hidrógeno se filtra del catali-
- 15.



JUL 1934

zador, se evapora en vacío y el residuo se cristaliza en alcohol-éter de petróleo. Se obtiene así el piperiduro del ácido 5-(dimetilosulfamil)-antranílico de fórmula



5. como cristales blancos del P.F. 153-154°.

El piperiduro del ácido 5-(dimetilosulfamil)-2-nitro-benzoico del P.F. 177-179° empleado como material de partida se puede obtener por reacción de cloruro 2-nitro-5-(dimetilosulfamil)-benzoílico con piperidina en dioxano absoluto.

10.

Ejemplo - 9.

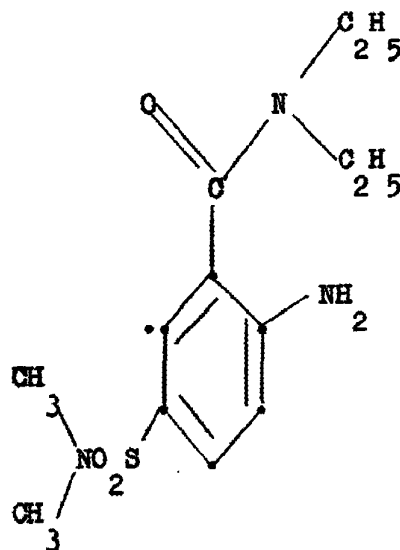
Una solución de 10,2 g de amida dietílica del ácido 5-(dimetilosulfamil)-2-nitro-benzoico en 300 ml de etanol absoluto, se hidrata en presencia de 1 g de carbón de paladio (10%) hasta terminar la

15.



recepción de hidrógeno. Se filtra entonces del catalizador, la solución se evapora en vacío y el residuo se cristaliza en etanol-éter de petróleo. Se obtiene así la amida dietílica del ácido 5-(dimetilosulfamil)-antranílico de fórmula

5.



como cristales blancos del P.F. 125-127°.

La amida dietílica del ácido 5-(dimetilosulfamil)-2-nitro-benzoico del P.F. 138-140° empleado como material de partida se puede obtener por reacción de cloruro 5-(dimetilosulfamilo)-2-nitro-benzoico con amina dietílica en dioxano absoluto

10.

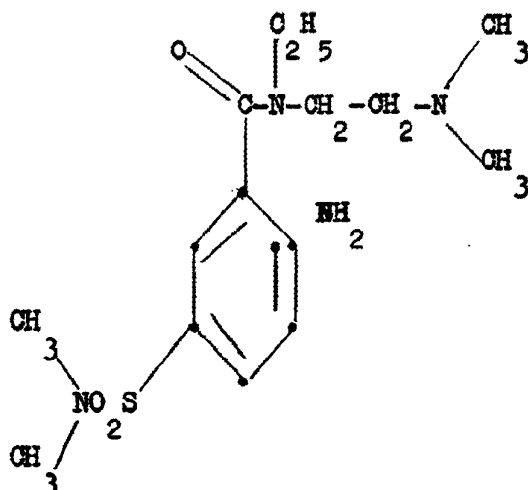
E j e m p l o - 10.

Una solución de 11,5 g de hidrocloreuro de la amida N-etilo-N-(β-dietilamino-etílica) del ácido 2-nitro-5-(dimetilsulfamil)-benzoico en 100 ml de etanol y 50 ml de agua se hidrata en presencia de

15.



- 0,5 g de carbón de palladio (10%) con hidrógeno. Terminada la recepción de hidrógeno se filtra la solución, se evapora y el residuo se recibe en agua. Se alcaliniza con amoníaco, se extrae con cloruro metilénico y se evapora en vacío. El residuo aceitoso solidifica al reposar. Se recristaliza en alcohol-éter de petróleo. Se obtiene así la amina N-etilo-N-(β-dimetilamino-etílico) del ácido 5-(dimetilo-sulfamil)-antranílico de fórmula
- 5.



10. como cristales del P.F. 137-138°.

- El hidrocloreto de la amida N-etilo-N-(β-dimetilaminoetílica) del ácido 2-nitro-5-(dimetilo-sulfamil)-benzoico del P.F. 198-200°, empleado como material de partida, se puede obtener por reacción
15. del cloruro 5-(dimetilosulfamil)-2-nitro-benzoico con amina N-etilo-(β-dimetilamino-etílica) en dioxano absoluto y tratamiento del aceite básico formado con ácido clorhídrico alcohólico.

340569



E j e m p l o - 11.

- 3,2 g de anhídrido del 6-(dimetilosulfamil)-2-metilo-4H-3,1-benzoxazin-4-ona) del ácido N-acetilo-5-(dimetilosulfamil)-antranílico se hierven al reflujo durante 16 horas en presencia de 10 ml de piperazina N-metílica. Se evapora en vacío y el residuo se recibe en ácido clorhídrico 2-n. Después de unos 30 minutos se pone la capa ácido clorhídrica, alcalina con amoníaco y se extrae con cloruro metilénico. El residuo se recristaliza en etanol-éster de petróleo. Se obtiene así el (N'-metilo-piperazuro) del ácido 5-(dimetilosulfamil)-antranílico del P.F. 151-152° que es idéntico al producto obtenido en el ejemplo 1.

5. El anhídrido del ácido N-acetilo-5-(dimetilosulfamil)-antranílico empleado como material de partida se puede obtener de la manera siguiente:

- 4,5 g de ácido 5-(dimetilosulfamil)-antranílico se calientan en presencia de 20 ml de anhídrido acético durante 2 horas a 100-105°. Se enfría a temperatura ambiente y se filtran los cristales precipitados que funden a 186-188°. El producto en bruto, así obtenido, se puede emplear directamente para la reacción arriba mencionada.

20. E j e m p l o - 12.

- 2 g de anhídrido del ácido 5-(dimetilosulfamil)-isatoico se hierven al reflujo durante 16 horas en presencia de 20 ml de piperacina N-metílica. Se evapora entonces en vacío, el residuo se recibe en ácido clorhídrico 2-n y se extrae con éster acético.

- 30.

300569



La capa acuosa ácido clorhídrica se pone alcalina con amoniaco y se extrae con cloruro metilénico. El residuo sólido se recristaliza de etanol-éter de petróleo. Se obtiene así el (N'-metilo-piperazuro) del ácido 5-(dimetilsulfamil)-antranílico del P.F. 151-152 que es idéntico al producto descrito en los ejemplos 1 y 11.

E j e m p l o - 13.

2 g de anhídrido del ácido 5-(dimetilsulfamil)-isatoico se hierven al reflujo durante 16 horas en presencia de 20 ml de morfolino. Después se evapora en vacío, se mezcla con agua y ácido acético glacial hasta que la mezcla de reacción esté ácida, se neutraliza con bicarbonato sódico y se extrae con éster acético. El residuo éster acético se recristaliza en etanol-éter de petróleo. Se obtiene así el morfuro del ácido 5-(dimetilosulfamil)-antranílico del P.F. 163-165° que es idéntico al producto descrito en el ejemplo 7.

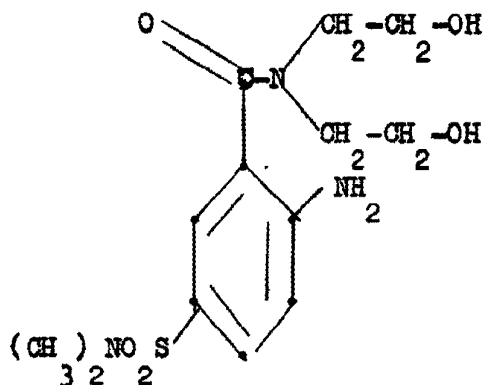
El anhídrido del ácido 5-(dimetilsulfamil)-isatoico empleado como material de partida se obtiene de la manera siguiente:

15 g de ácido 2-amino-5-(dimetilosulfamil)-benzoico se hierven al reflujo durante 40 horas en presencia de 90 ml de éster etílico del ácido clorofórmico. Se enfría y los cristales separados, del P.F. 215-216°, se filtran y se elaboran inmediatamente como queda arriba descrito.



E j e m p l o 300569  
-14-

- Una solución de 6,5 g de diamina-( $\beta$ -hidroxietílica) del ácido 5-(dimetilo-sulfamil)-2-nitro-benzoico en 80 ml de formamina dimetílica se hidrata en presencia de 0,5 $\frac{g}{g}$  de carbón de palladio (10%) a 40° y presión normal hasta terminar la recepción de hidrógeno. Se filtra entonces del catalizador y se evapora en vacío. El residuo se re-cristaliza en etanol-éter de petróleo con lo que se obtiene la diamida-( $\beta$ -hidroxietílica) del ácido 5-(dimetilsulfamil)-antranílico de fórmula
- 5.
- 10.



como cristales incoloros del P.F. 126-127°.

- La diamida-( $\beta$ -hidroxietílico) del ácido 5-(dimetilosulfamil)-2-nitro-benzoico, empleada como material de partida, se obtiene por reacción de clo-
- 15.



ruro 5-(dimetilosulfamil)-2-nitro-benzofílico con amina dietanólica en dioxano y funde después de recristalización en alcohol-éter de petróleo a 140-141°.

5. Ejemplo - 15.

|                                                                                |              |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| (N <sup>1</sup> -metilo-piperazuro) del ácido 5-(dimetilosulfamil)-antranílico | 300 mg       |
| Fécula de trigo                                                                | 95 mg        |
| Aerosil comp.                                                                  | 22 mg        |
| Fécula de maranta                                                              | 19 mg        |
| Estearato de magnesio                                                          | 2 mg         |
| Talco                                                                          | <u>12 mg</u> |
|                                                                                | 450 mg       |
| Alcohol 70% q.s.                                                               |              |

El material activo, la fécula de trigo y el aerosil comp. se mezclan bien y se humectan con tanto alcohol al 70% de manera que se forme una masa plástica bien lista para la granulación.

10.

La mezcla se pasa a través de un tamiz con aproximadamente 2 mm de luz de mallas y se seca entonces a 45° (resto de humedad 1%). El granulado así obtenido se pone a un tamaño medio de grano de aproximadamente 0,5 mm y se mezcla con fécula de maranta, estearato de magnesio y talco. Con esta mezcla se prensan en la forma usual tabletas de 450 mg.

15.



N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles a modificaciones

5. de detalle en cuanto no alteres su principio fundamental. También se hace constar que el invento se refiere a unas solicitudes de patentes presentadas en Suiza con fechas: 5 de junio de 1963 y 2 de abril de 1964 y 6 de mayo de 1964, nos. respectivos 7027/63. 4196/64 y 5900/64, acogiendo por tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita patente de invención por 20 años en España, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE AMIDAS DEL ACIDO ANTRANILICO", caracterizándose por lo siguiente:

- 1ª.- Procedimiento para la obtención de amidas del ácido antranílico, especialmente amidas del ácido 5-(dialquilosulfamil)-antranílico N,N-alifáticamente bisustituidas con grupo amínico insustituido o acilado, caracterizado, porque en forma en sí conocida, un ácido 5-(dialquilosulfamil)-antranílico con grupo amínico libre o acilado, o un derivado funcional reaccionable del mismo, se hacen reaccionar con una amina secundaria, que solo contenga restos alifáticos, o en una amida del ácido 2-X-5(dialquilosulfamil)-benzoico N,N-alifáticamente bisustituido, donde X significa un resto que permite la formación de un grupo amínico insustituido



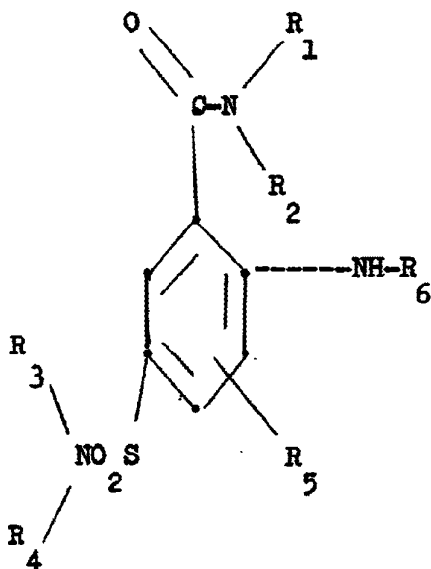
- o acilado, se forma el mencionado grupo amínico y, si se desea, se acilan los compuestos 2-amínicos obtenidos o se hidrolizan los compuestos 2-acilamínicos obtenidos y/o las sales en caso dado obtenidas se transforman en los compuestos libres o los compuestos libres obtenidos en sus sales.
5. 2ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado porque como derivados reaccionables de los ácidos 5-(dialquilo-sulfamil)-antranílicos o sus derivados acílicos, se emplean los halogenuros, anhídridos o ésteres, amidas o azuros.
10. 3ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado porque como materiales de partida se emplean amidas del ácido 2-X-5-(dialquilosulfamil)-benzoico N,N-alifáticamente bisustituido donde X representa un resto que por reacción con amoniaco o una amida acilica da el grupo amínico o acilamínico.
15. 4ª.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1ª y 3ª, caracterizado porque las amidas del ácido 2-halógeno-5-(dialquilo-sulfamil)-benzoico N,N-alifáticamente bisustituido se hacen reaccionar con amoniaco.
20. 5ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado porque como materiales de partida se emplean las amidas del ácido 2-X-5-(dialquilosulfamil)-benzoico N,N-alifáticamente bisustituidas, donde X representa un resto que por reducción da el grupo amínico.
25. 30.



200500

- 6<sup>a</sup>.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1<sup>a</sup> y 5<sup>a</sup>, caracterizados porque las amidas del ácido 2-nitro-5-(dialquilosulfamil)-benzoico N,N-alifáticamente bisustituidas se reducen.
5. 7<sup>a</sup>.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1<sup>a</sup> y 5<sup>a</sup>, caracterizado porque las amidas del ácido 2-azo-5-(dialquilosulfamil)-benzoico N,N-alifáticamente bisustituidas se reducen.
10. 8<sup>a</sup>.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1<sup>a</sup> - 7<sup>a</sup>, caracterizado porque los compuestos 2-amínicos obtenidos se hacen reaccionar con derivados funcionales reaccionables de ácidos carbónicos alifáticos, aralifáticos o aromáticos.
15. 9<sup>a</sup>.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1<sup>a</sup> - 8<sup>a</sup>, caracterizado porque los compuestos 2-acilamínicos obtenidos se hidrolizan con medios básicos.
20. 10<sup>a</sup>.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1<sup>a</sup> - 9<sup>a</sup>, caracterizado porque se obtienen los compuestos de fórmula

200539



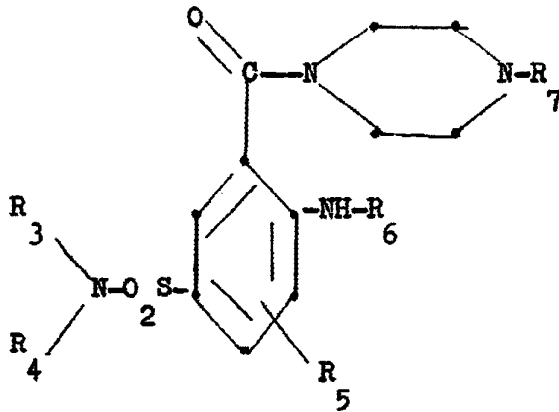
donde  $R_1$  y  $R_5$  representan alquilo bajo o juntos alquileno bajo, monoxa-aza- ó -tia-alquileno bajo,  $R_3$  y  $R_4$  restos de alquilo bajo,  $R_5$  hidrógeno, alquilo bajo, cloro- ó trifluorometilo y  $R_6$  hidrógeno o el resto acílico de un ácido carbónico alifático, aralifático o aromático con un máximo de 10 átomos de carbono.

10. 11<sup>a</sup>.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1<sup>a</sup> á 9<sup>a</sup>, caracterizado porque se obtienen compuestos con generalmente como la fórmula indicada en la reivindicación 10, en la que  $R_5$  representa hidrógeno y los demás restos tienen el significado indicado en la reivindicación 10.

15. 12<sup>a</sup>.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1- 9<sup>a</sup>, caracterizado porque se obtienen los compuestos de fórmula general

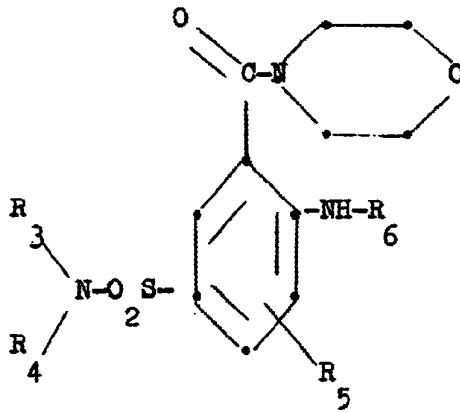


300589



5. donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan restos de alquilo bajo, R<sub>3</sub> un resto de alquilo bajo, un átomo de cloro, un grupo trifluorometílico o un átomo de hidrógeno, R<sub>4</sub> un átomo de hidrógeno, un resto de alcancóilo bajo o un resto bzoóilico, en caso dado sustituido por restos de alquilo bajo, átomos de halógeno, grupos de trifluorometilo y/o grupos de alcoxi bajo y R<sub>5</sub> un átomo de hidrógeno, un resto de alquilo bajo o un resto de hidroxialquilo bajo.
10. 13<sup>a</sup>.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1<sup>a</sup> - 9<sup>a</sup>, caracterizado porque se obtienen compuestos con fórmula general como la indicada en la reivindicación 12<sup>a</sup>, donde R<sub>5</sub> representa hidrógeno y los demás restos tienen el significado indicado en la reivindicación 12<sup>a</sup>.
15. 14<sup>a</sup>.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque se obtienen compuestos de fórmula general
- .20

300569



donde  $R_1$  y  $R_2$  significan restos de alquilo bajo,  
 $R_3$   
 $R_4$  un resto de alquilo bajo, un átomo de cloro,  
 $R_5$  un grupo trifluorometílico o un átomo de hidrógeno  
y  $R_6$  un átomo de hidrógeno, un resto de alcanoli  
bajo o un resto benzílico en caso dado sustituido  
por restos de alquilo bajo, átomos de halógeno,  
grupos trifluorometílicos y/o grupos de alcoxi bajo.

5.

15<sup>a</sup>.- Procedimiento, según lo especificado  
en las reivindicaciones 1<sup>a</sup> - 9<sup>a</sup>, caracterizado  
porque se obtienen compuestos con fórmula general  
como la indicada en la reivindicación 14<sup>a</sup>, donde  $R_5$   
representa hidrógeno y los demás restos tienen el  
significado indicado en la reivindicación 14<sup>a</sup>.

10.

15.

16<sup>a</sup>.- Procedimiento, según lo especificado  
en las reivindicaciones 1<sup>a</sup> - 9<sup>a</sup>, caracterizado  
porque se obtiene el (N'-metilo-piperazuro) del  
ácido 5-(dimetilosulfamil)-antranílico o el [N'-  
(β-hidroxietilo-piperazuro)] del ácido 5-(dimetilo-  
sulfamil)-antranílico.

20.

17<sup>a</sup>.- Procedimiento, según lo especificado



300569

en las reivindicaciones 1ª - 9ª, caracterizado porque se obtiene el morfuro del ácido 5-(dimetilosulfamilo)-antranílico.

5. 18ª.- Procedimiento según lo especificado en las reivindicaciones 1ª -17ª, caracterizado porque los nuevos compuestos se obtienen en forma libre.

10. 19ª.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1ª -17ª, caracterizado porque los nuevos compuestos se obtienen en forma de sus sales.

15. 20ª.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1ª - 10ª, caracterizado porque se parte del compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se realizan las etapas del procedimiento que faltan o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa o en las cuales un material de partida se forma bajo las condiciones de reacción o se emplea en forma de una sal.

20. Procedimiento para la obtención de amidas del ácido antranílico; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de TREINTA Y CINCO hojas escritas a máquina por una sola cara.

3 JUN. 1964

Madrid,

ELBA SOCIEDAD ANÓNIMA

J. GOMEZ ACEBO Y MOJER  
S. S.